

**ENDGRÖSSENBERECHNUNG BEI KINDERN
MIT HYPOPHYSÄREM MINDERWUCHS**

FRITZ WAHL

1986

Aus der Kinderklinik der Universität München
im Dr. von Haunerschen Kinderspital

Vorstand: Prof. Dr. H.-B. Hadorn

ENDGRÖSSENBERECHNUNG BEI KINDERN
MIT HYPOPHYSÄREM MINDERWUCHS

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Fritz Wahl
aus Amberg

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. O. Butenandt

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H.-B. Hadorn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10. 6. 1986

Meinen herzlichen Dank dem
Herrn Professor Dr. O. Butenandt,
der immer Zeit für mich hatte.

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
EINLEITUNG	1
PATIENTENGRUPPE	2
METHODE	3
ERGEBNISSE	6
Die Ergebnisse am Beispiel von drei Patienten	6
Die Entwicklung der Endgrößenvorhersage bei ansteigendem chronologischem Alter	11
Die Entwicklung der Endgrößenvorhersage bezogen auf den Beginn der Therapie mit Wachstumshormon	20
DISKUSSION	26
Endgrößenvorhersage bei gesunden Kindern und bei Patienten mit verschiedenen pathologischen Zuständen; Vergleich mit der Anwendung bei Kindern mit Wachstumshormonmangel	26
Der Verlauf der Endgrößenvorhersagen unter der Therapie mit Wachstumshormon	31
SCHLUSSFOLGERUNG	40
ZUSAMMENFASSUNG	40
LITERATURVERZEICHNIS	42

TABELLE DER ABKÜRZUNGEN

WH	Wachstumshormon
CA	Chronologisches Alter
BA	Knochenalter (bone age)
St.A.	Standardabweichung
SDS	Standard-deviation-score (nach Joss et al (5), Formel unter "Patientengruppe")



Digitized by the Internet Archive
in 2026

EINLEITUNG

Aus der Länge eines Kindes und dem Entwicklungsstand seiner Knochen kann man berechnen, wie groß das Kind als Erwachsener sein wird.

Die erste Methode zur Endgrößenberechnung waren die 1946 von N. Bayley (1) publizierten Tabellen. Sie beruhten auf der Knochenalterschätzung mit dem Atlas von Todd (13).

Als 1950 Greulich und Pyle (3) einen neuen Atlas zur Bestimmung des Knochenalters herausbrachten, revidierten Bayley und Pinneau (2) die Tabellen. Sie werden auch heute noch am häufigsten verwendet.

1975 stellten Roche, Wainer und Thissen (9) ihre Methode vor, die auch auf der Knochenalterschätzung nach Greulich und Pyle aufbaut.

Ebenfalls 1975 erschien der Atlas von Tanner et al (10), der das Knochenalter nach eigenen Kriterien einschätzt, mit der Formel und den Koeffizienten zur Endgrößenberechnung. 1983 revidierte Tanner (12) seine Koeffizienten, und nahm auch sehr große und sehr kleine Kinder in seine Untersuchung auf.

Die Methoden sind alle an gesunden Kindern entwickelt worden, es ist deshalb problematisch, sie bei Kindern mit hormonellen Störungen anzuwenden. Eine Endgrößenvorhersage wird jedoch auch in diesem Fall oft gebraucht.

Meine Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob die drei geläufigsten Methoden auch bei Kindern mit Wachstums-

hormonmangel angewendet werden können, und wie sich die Vorhersagen unter der Therapie verändern.

Untersucht werden die Methoden von Bayley/Pinneau (2), Roche/Wainer/Thissen (9), und die 1983 von Tanner et al. vorgestellte (12).

PATIENTENGRUPPE

Gesammelt wurden die Daten von 38 Kindern des Dr. von Haunerschen Kinderspitals, München; es waren 25 Jungen und 13 Mädchen.

Alle waren wegen WH-Mangel mit WH behandelt worden.

Bei 34 war der WH-Mangel idiopathisch, bei drei Mädchen und einem Jungen lag ein Craniopharyngeom oder ein ähnlicher Tumor vor. Sechs Jungen hatten einen partialen WH-Mangel, alle anderen Patienten einen totalen. Sieben Kinder hatten nur einen isolierten WH-Ausfall, bei 31 fehlten auch andere Hormone.

Bei Jungen lag der früheste Beginn der Therapie mit WH bei 5,2 Jahren, der späteste bei 18,3 Jahren (Mittelwert $\pm$ St.A 12,7 $\pm$ 3,7); die Dauer der Therapie mit WH lag im Mittel bei 5,6 Jahren (St.A $\pm$ 2,9).

Bei Mädchen war der früheste Beginn der Therapie 6 Jahre, der späteste 15,5 Jahre (Mittelwert $\pm$ St.A 11,3 $\pm$ 2,2); die Therapie dauerte im Mittel 5,9 Jahre (St.A $\pm$ 2,1).

Bei 19 Jungen und 9 Mädchen wurde zusätzlich Schilddrüsenhormon gegeben; bei 14 Jungen und 7 Mädchen Anabolika, bei 4 Mädchen Östrogene.

Bei Beginn der Therapie mit WH lag die Größe der Patienten weit unter dem Durchschnitt; der $\text{SDS}^{+)$ bezogen auf das chronologische Alter lag bei Jungen im Mittel bei $-4,3$ ($\text{St.A} \pm 1,3$), bei Mädchen bei $-4,6$ ($\text{St.A} \pm 1,4$).

Das Knochenalter war bei Beginn der Therapie fast immer retardiert; das mit der Methode von Greulich und Pyle (4) errechnete lag im Mittel um 3,5 Jahre ($\text{St.A} \pm 2,2$) gegenüber dem chronologischen Alter zurück; das mit der Methode von Tanner (10) errechnete um 4,0 Jahre ($\text{St.A} \pm 2,4$).

Als Endgröße erreichten die Jungen im Mittel 164 cm ($\text{St.A} \pm 10,1$), die Mädchen 153 cm ($\text{St.A} \pm 5,6$).

METHODE

Das Knochenalter wurde nach zwei Methoden bestimmt. Die erste war die Greulich knochenspezifische Summationsmethode, die im Atlas von Greulich und Pyle (3) beschrieben wird. Die 29 Knochen der Hand (einschließlich Radius

+) (SDS : standard-deviation-score, nach Joss et al. (5); errechnet nach der Formel:

$$\text{SDS} = \frac{x - \bar{x}}{\text{SD}},$$

wobei x die Messung der Länge darstellt, $\bar{x}$ die Durchschnittslänge beim entsprechenden chronol. Alter, und SD die Standardabweichung.

Quelle der Standardkurven: (8).)

und Ulna Epiphyse) werden nach Entwicklungskriterien beurteilt. Der Abstand der Kriterien ist jedoch oftmals sehr groß, so daß der Stand der Entwicklung nicht eindeutig festgelegt werden kann.

Deshalb wurde in Zweifelsfällen die Greulich-Inspektionsmethode, die die ganze Röntgenaufnahme der Hand mit einer Standardaufnahme vergleicht, hinzugezogen.

Die zweite war die Tanner-RUS-Methode, beschrieben im Atlas (10) von 1975. "RUS" heißt Radius, Ulna und Short bones (die kurzen Röhrenknochen der Hand). Die Epiphysen dieser Knochen werden nach anderen, eigenen Kriterien beurteilt. Die Entwicklungsstadien werden mit den Buchstaben A bis J bezeichnet. Über ein Punktesystem wird das Knochenalter errechnet.

Da die beiden Methoden an ausländischen (amerikanischen und englischen) Kindern entwickelt worden sind, mußte das Knochenalter mit den Tabellen von Kemperdick (6) für westdeutsche Kinder korrigiert werden.

Die Endgröße wurde mit drei Methoden errechnet. Die erste war die von Bayley und Pinneau (2) 1952 vorgestellte. Dabei geht man mit dem Greulich Knochenalter in eine Tabelle ein. In den Spalten daneben lassen sich die Prozent der Endgröße ablesen, die bereits erreicht sind, und mit der derzeitigen Länge die Endgröße errechnen.

Die zweite war die von Roche et al. (9) entwickelte. Sie bezieht zum Greulich Knochenalter die aktuelle Grösse im Liegen, das Gewicht, und das Mittel der Größe der Eltern mit ein. Die Koeffizienten, die man für die Be-

rechnung braucht, liegen allerdings bei Jungen nur bis zu einem Lebensalter von 16 Jahren vor, bei Mädchen bis zu 14 Jahren.

Als dritte Methode wurde die 1983 von Tanner et al. veröffentlichte (12) genommen.

Dazu braucht man neben dem Knochenalter noch die Länge, das chronologische Alter und die Längenzunahme im vergangenen Jahr; nur bei Frauen wird auch noch die Zunahme des Knochenalters im vergangenen Jahr verwendet (12; Seite 770).⁺)

Wie von Tanner et al. zuletzt empfohlen (12; Seite 767), wurde darauf verzichtet, die Elterngröße mit einzubeziehen.

Bei Patienten, die älter als 18,5 Jahre waren, wurden nicht die älteren zusätzlichen Tabellen herangezogen, die sich aufs Knochenalter stützen. In diesen Fällen wurde, der Anweisung Tanners gemäß (12; Seite 775), die letzte Reihe in der entsprechenden Tabelle verwendet.

⁺) (12; Seite 770):

"The inclusion of Δ RUS, the bone age increment during the previous year, failed to improve the prediction at any age in boys. In girls it caused an appreciable lowering of the residual SD;".

ERGEBNISSE

Die Ergebnisse am Beispiel von drei Patienten

Die Längenzunahme eines jeden Kindes und die erreichte Endgröße wurden in einem Diagramm aufgezeichnet. Die Werte der Vorhersagen wurden eingetragen, jeweils bei dem chronologischen Alter, an dem die Messungen vorgenommen wurden.

Als Beispiel werden drei Diagramme vorgestellt (unterlegt sind die Percentilenkurven einer normalen Längenentwicklung (8)).

Folgende Zeichen werden verwendet:

- ▲ Endgrößenvorhersagen der Methode Bayley/Pinneau (B)
- Endgrößenvorhersagen der Methode Roche/Wainer/Thissen (R)
- Endgrößenvorhersagen der Methode von Tanner et al. (T)
- △ Knochenalter nach Greulich/Pyle
- Knochenalter nach Tanner et al
- WH Dauer der Therapie mit Wachstumshormon
- ⊙ End erreichte Endgröße

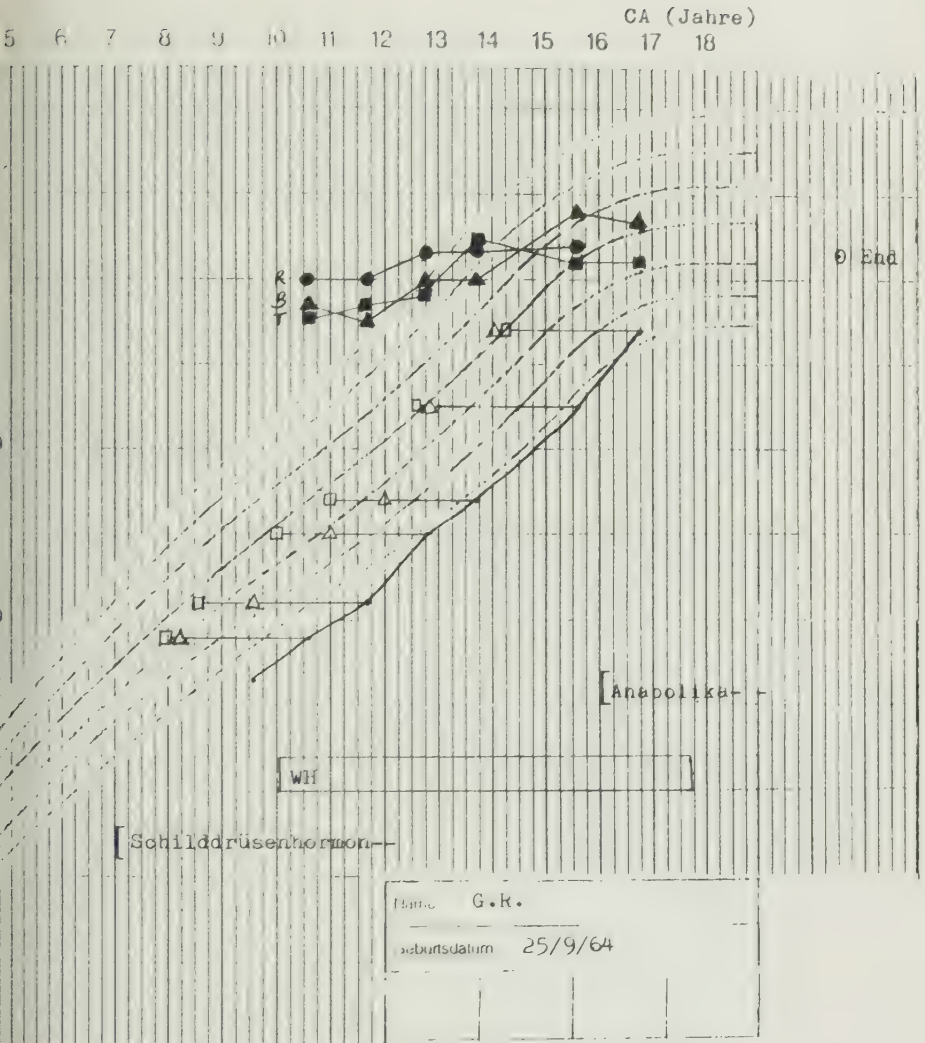


Bild 1: Wachstumsverlauf und Endgrößenvorhersagen des Jungen G.R. (25.9.1964) (totaler WH-Mangel, idiopathisch; zusätzlich Mangel an TSH, ACTH und Gonadotropinen.)

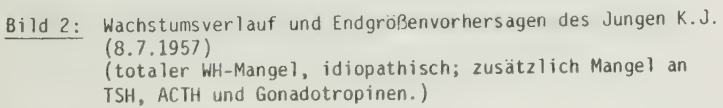
Bei dem Jungen G.R. (siehe Bild 1, S. 7), steigen alle drei Methoden unter der Therapie mit WH leicht an. Die Abweichungen von der Endgröße (173,5 cm, im Alter von 20,6 Jahren) liegen nicht über 10 cm. Die Methode von Roche et al. scheint sich hier als die zuverlässigste zu erweisen.

Bei dem Jungen K.J. (siehe Bild 2, S. 9) hält sich die Methode von Bayley/P. am ehesten auf der Höhe der Endgröße (168 cm, gemessen bei einem Alter von 27,8 Jahren).

Die Werte von Roche et al. können nur bis zu einem Alter von 16 berechnet werden.

Die Vorhersagen von Tanner et al. scheinen unter der Therapie mit WH abzufallen. Ab 18 Jahren halten sie sich eng bei der Wachstumskurve.

Das läßt sich dadurch erklären, daß ab einem Alter von 18,5 Jahren immer dieselben Koeffizienten ("letzte Reihe" in der Tabelle) zur Berechnung verwendet worden sind.



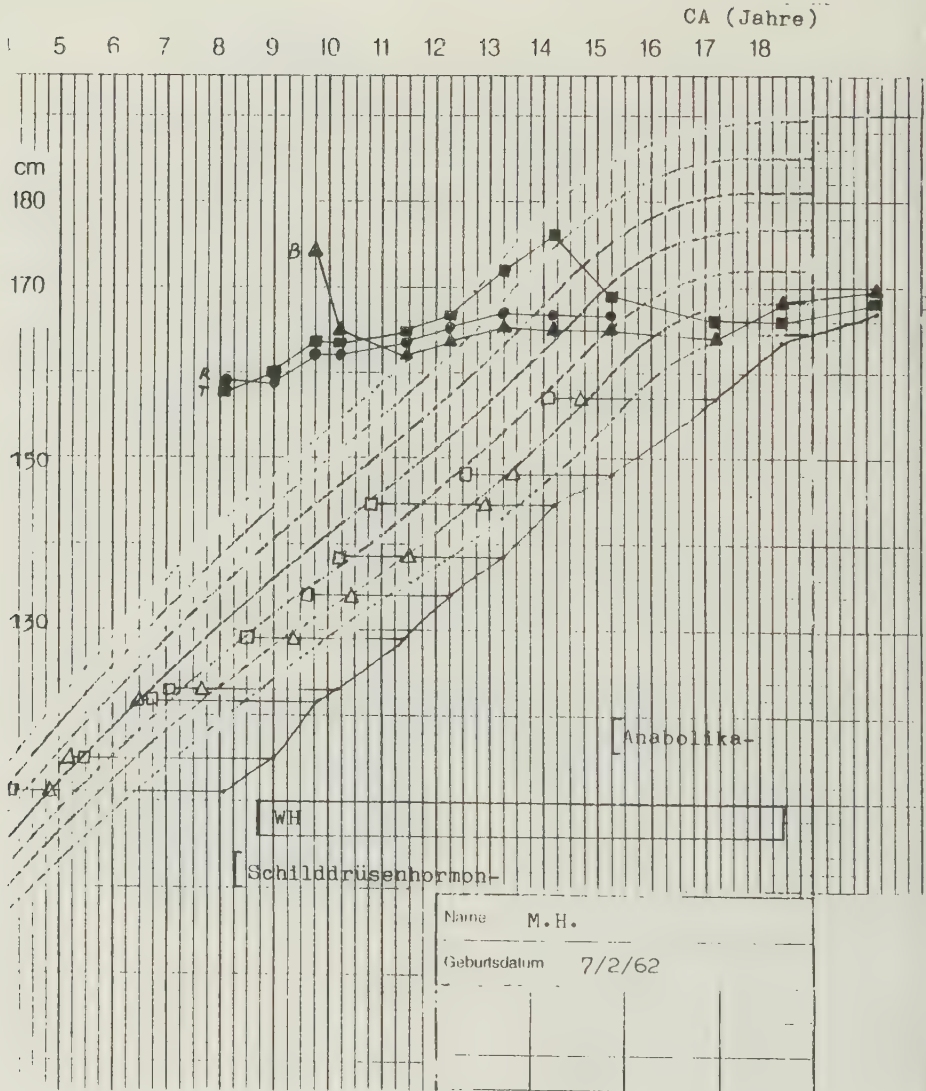


Bild 3: Wachstumsverlauf und Endgrößenvorhersagen des Jungen M.H. (7.2.1962).
(Totaler WH-Mangel, idiopathisch; zusätzlich Mangel an TSH, ACTH und Gonadotropinen.)

Bei dem Jungen M.H. (siehe Bild 3, S. 10) zeigt sich bei der Vorhersage von Tanner et al. ein Peak beim chronologischen Alter von 14 Lebensjahren.

Die Werte von Bayley/P. fallen anfangs steil ab und steigen dann leicht an.

Die frühen Werte von Tanner wie von Roche weichen mehr als 10 cm von der Endgröße ab (171 cm, gemessen im Alter von 22,9 Jahren).

(Die Methode von Bayley/P. läßt sich erst ab einem Knochenalter von 6 Jahren anwenden, was hier noch nicht erreicht ist.)

Die Entwicklung der Endgrößenvorhersage bei ansteigendem chronologischem Alter

Um herauszufinden, ob sich die Vorhersage mit ansteigendem chronologischem Alter in charakteristischer Weise verändert, wurde so vorgegangen, wie Zachmann et al. (14) es beschrieben haben:

Die Kinder wurden nicht regelmäßig an ihren Geburtstagen gemessen. Der Wert einer Vorhersage zu einem bestimmten chronologischen Alter wurde deshalb aus den vorgestellten Kurven entnommen. Die Abweichung der Vorhersage von der Endgröße (Vorhersage minus Endgröße) wurde errechnet. Anschließend wurde der Mittelwert der Abweichung von allen Patienten - bei bestimmtem CA -

gebildet. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 4 bis 9 dargestellt. Eingetragen sind die Mittelwerte (* Standardabweichung), in cm.

(n = Anzahl der Werte, die zur Berechnung verwendet wurden.)

Jungen und Mädchen sind getrennt aufgeführt.

Die Vorhersagen mit der Methode Bayley/Pinneau (siehe Bild 4, S. 13) bleiben während des gesamten Zeitraumes unter der Endgröße (Maximum - 4,7 cm mit 13 Jahren), lediglich der erste Wert, bei 9 Lebensjahren, liegt darüber.

Die Streuung ist bei den frühen Vorhersagen sehr breit (Maximum der Standardabweichung 9,8 cm bei 9 Jahren).

Wie bei den anderen beiden Methoden fällt auch bei den Werten von Roche et al (siehe Bild 5, S. 14) die breite Streuung im Alter von 8,9 und etwas weniger, 10 Lebensjahren auf. (Maximum der St.A 11,4 cm mit 8 Jahren.)

Später ist die Qualität der Vorhersagen gut, ab 12 Jahren weichen die Mittelwerte weniger als 2 cm von der Endgröße ab. Vor dem 12. Lebensjahr liegen die Werte unter der Endgröße, danach darüber. Die Anwendung ist nur bis zu einem Alter von 16 Jahren möglich.

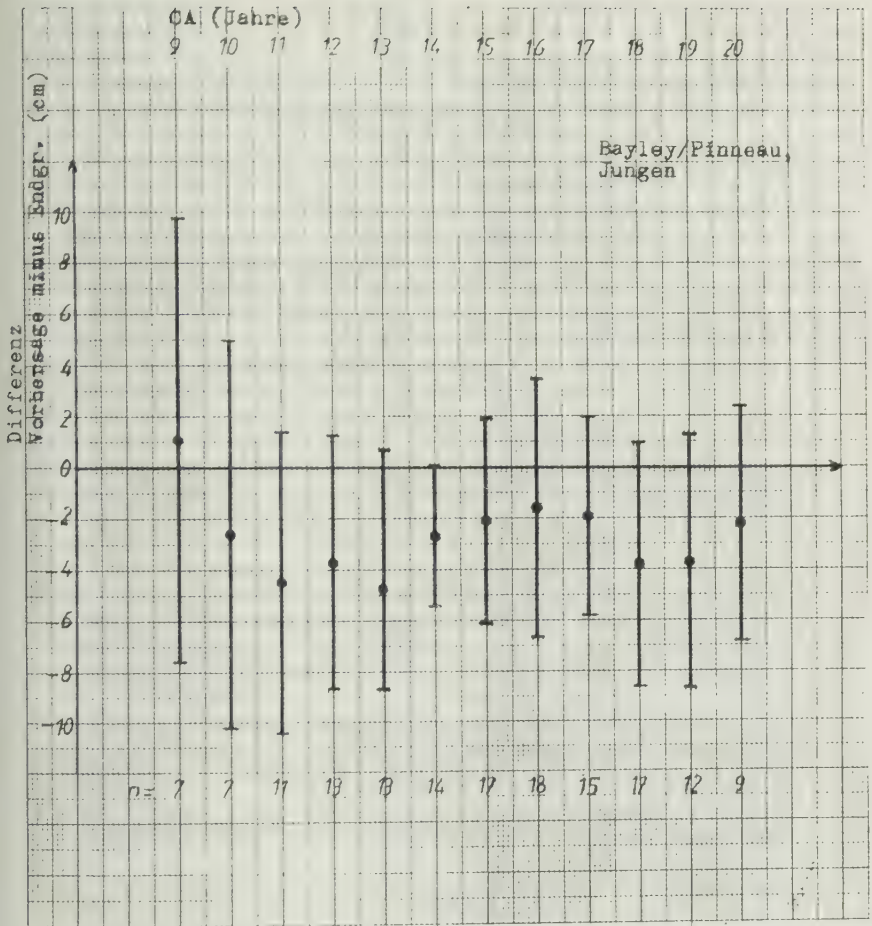


Bild 4: Abweichung der Endgrößenvorhersage von der Endgröße (Mittelwert $\pm$ St.A.) bei ansteigendem chronologischem Alter.

Methode Bayley/Pinneau, Jungen.

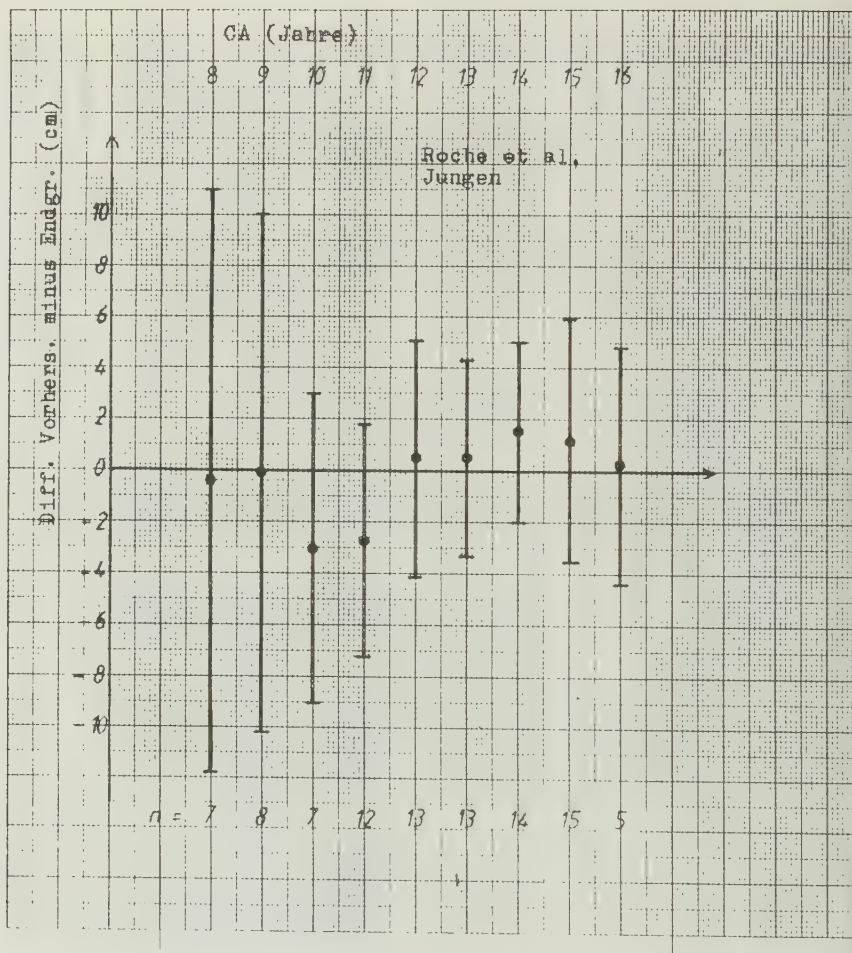


Bild 5: Abweichung der Endgrößenvorhersage von der Endgröße
bei ansteigendem chronologischem Alter.
Methode Roche/Wainer/Thissen, Jungen.

Die Werte errechnet nach Tanner et al. zeigen einen auffälligen Verlauf (siehe Bild 6, S. 16).

Bis zum Alter von 11 Jahren bleiben sie erheblich unter der Endgröße (Max. - 6,6 cm), steigen dann steil an, kreuzen bei etwa 12,5 Jahren die Nulllinie, und erreichen mit 14 Jahren ihr Maximum (+ 5,1 cm).

Danach fallen sie wieder steil ab, haben bei etwa 16 Jahren wieder die Höhe der Endgröße erreicht, und sinken bis auf knapp -8cm bei 19 Jahren.

Dieser Peak scheint von Beginn der Therapie mit Wachstumshormon unabhängig zu sein. (Im Mittel liegt der Beginn der Therapie mit WH bei 12,7 Jahren, St.A. $\pm$ 3,7).

Die Standardabweichung im Alter von 8-10 Jahren und dann wieder bei 18 und 19 liegt über 7 cm (Maximum bei 8 Jahren mit 9,6 cm).

Auch bei Mädchen liegen die Werte der Vorhersagen von Bayley/Pinneau unter der Endgröße, anfangs allerdings um -6cm, ab einem Alter von 12 Jahren nur noch bis zu -2 cm (siehe Bild 7, S. 17).

Die Streuung ist bis zu einem Alter von 12 Jahren hoch (Maximum der St.A. 10 cm) und nimmt dann bis 17 Jahre kontinuierlich ab (bis auf 1,1 cm).

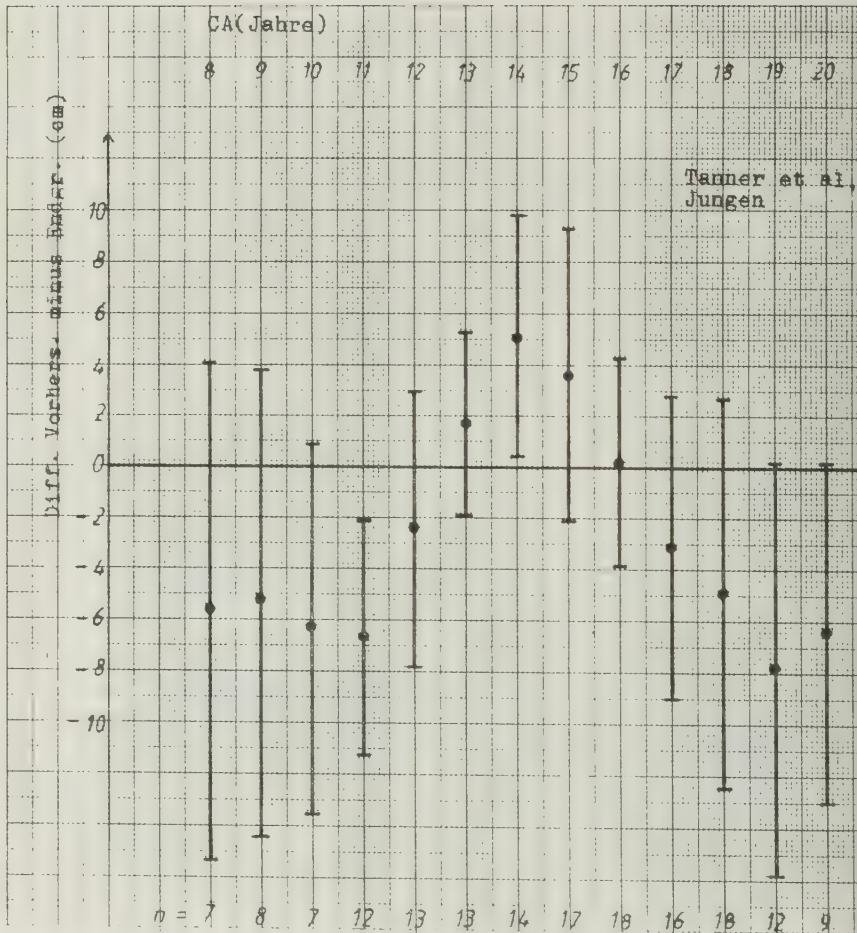


Bild 6: Abweichung der Endgrößenvorhersage von der Endgröße, bei ansteigendem chronologischen Alter. Methode Tanner et al. (1983), Jungen.

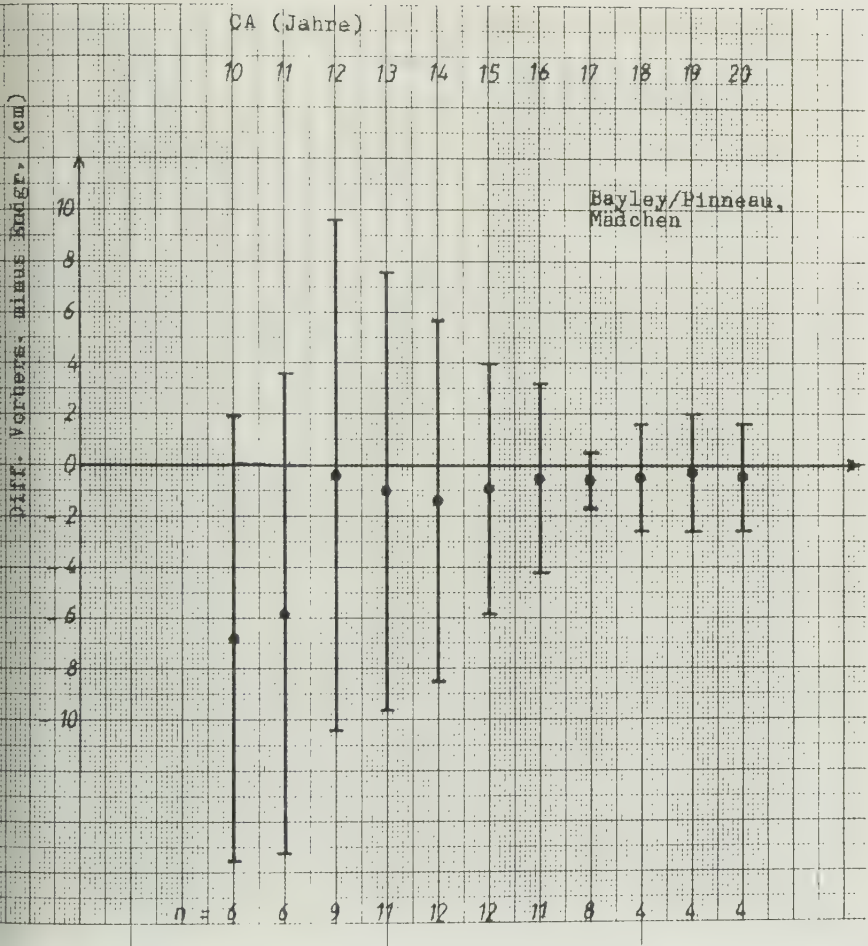


Bild 7: Abweichung der Endgrößenvorhersage von der Endgröße bei ansteigendem chronologischen Alter.

Methode Bayley/Pinneau, Mädchen.

Die Methode von Roche et al. (siehe Bild 8), überschätzt die Endgröße bei Mädchen im ganzen Verlauf (Maximum +7,1 cm bei 11 Jahren).

Die Standardabweichung bleibt unter 5 cm. Bei Frauen ist die Anwendung nur bis zu einem Alter von 14 Jahren möglich.

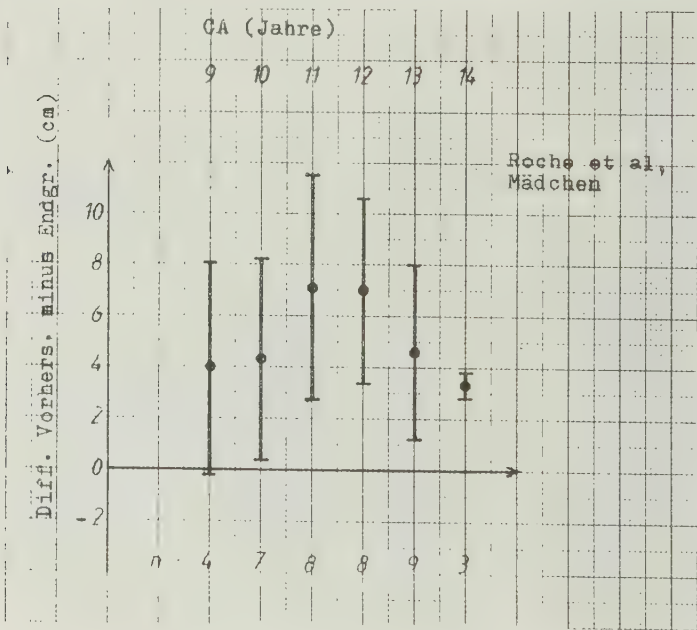


Bild 8: Abweichung der Endgrößenvorhersage von der Endgröße bei ansteigendem chronologischen Alter.
Methode Roche/Wainer/Thissen, Mädchen.

Auch bei Mädchen zeigt sich ein Peak bei der Methode von Tanner et al; sein Maximum ist allerdings um zwei Jahre von 14 (bei Jungen) auf 12 Lebensjahre verschoben (siehe Bild 9).

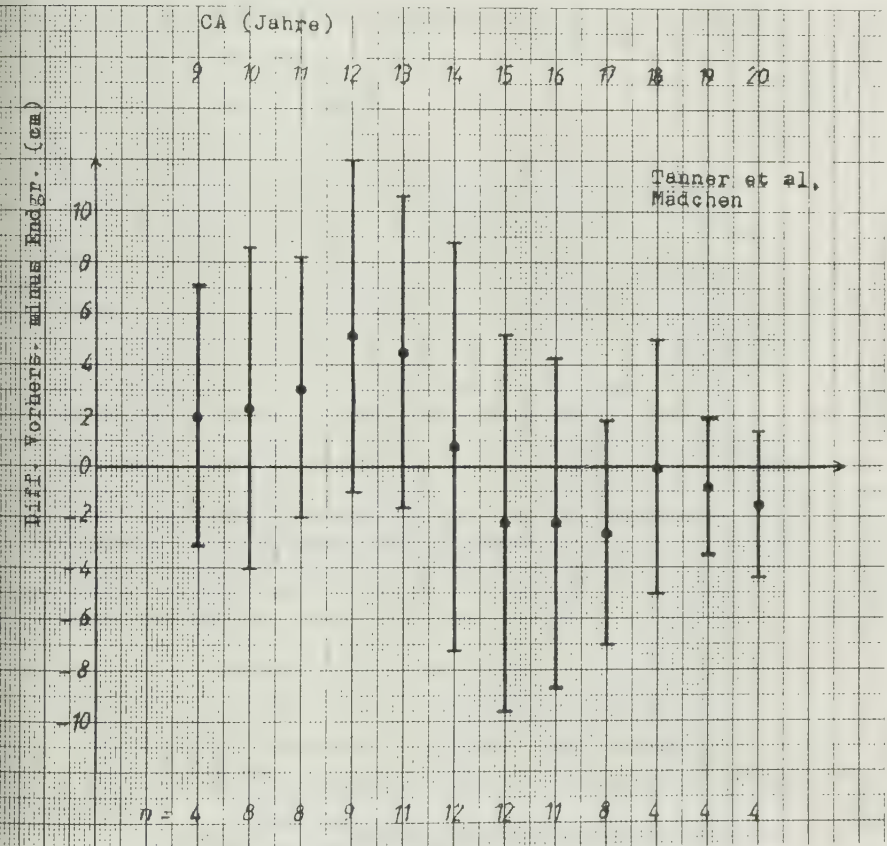


Bild 9: Abweichung der Endgrößenvorhersage von der Endgröße bei ansteigendem chronologischen Alter. Methode Tanner et al. (1983), Mädchen

Die Vorhersagen steigen von + 2 cm über der Endgröße bei 9 Lebensjahren bis zu + 5,2 cm bei 12 Jahren an, und fallen dann steil ab bis auf - 2,2 cm unter der Endgröße bei 15 Jahren.

Danach bleiben sie bis auf eine Ausnahme unter der Endgröße. Das Maximum der Standardabweichung liegt mit 8 cm bei 14 Jahren.

Die Entwicklung der Endgrößenvorhersagen bezogen auf den Beginn der Therapie mit Wachstumshormon

In ähnlicher Weise wurde untersucht, ob die Vorhersagen in Bezug auf die Therapie mit WH einen charakteristischen Verlauf nehmen. Die Werte der Vorhersagen bei Beginn der Therapie mit WH, ein Jahr davor und alljährlich bis 5 Jahre danach wurden aus den Kurven der Patienten abgegriffen.

Die Differenz der Vorhersage von der Endgröße (Vorhersage minus Endgröße) wurde errechnet. Anschließend wurde wieder der Mittelwert der Abweichung von allen Patienten gebildet.

Das Ergebnis zeigen die Abbildungen 10 bis 12 (siehe S. 20 und 21). Eingetragen sind Mittelwert ($\pm$ Standardabweichung) in cm, und der Beginn der Therapie mit WH.

Jungen und Mädchen sind getrennt aufgeführt.

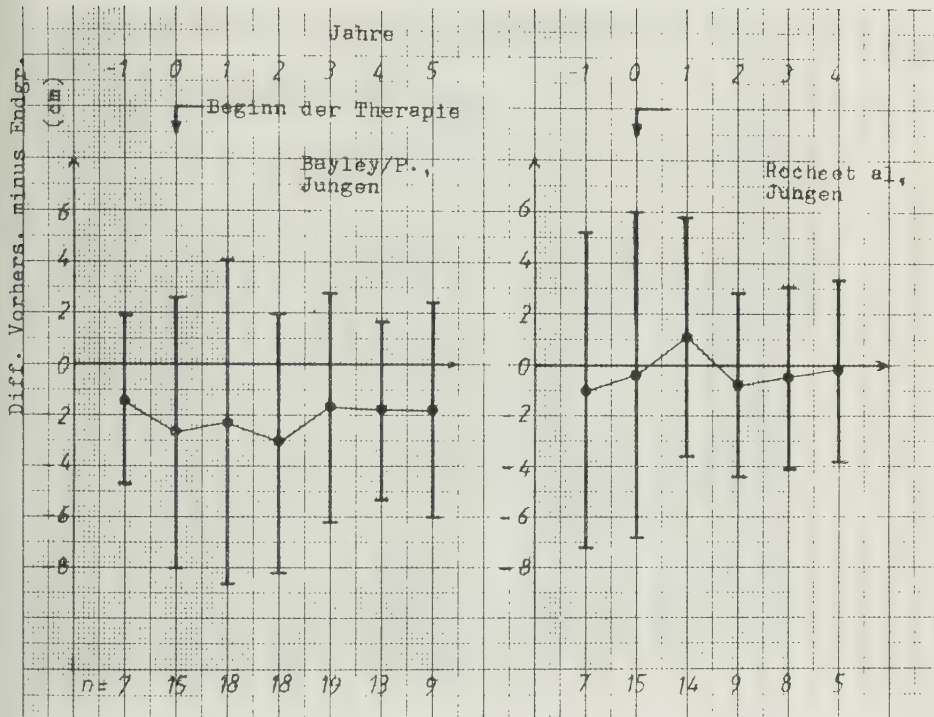


Bild 10, 11: Abweichung der Endgrößenvorhersage von der Endgröße (Mittelwert $\pm$ St.A.), bezogen auf den Beginn der Therapie mit Wachstumshormon. Methode Bayley/Pinneau, Roche/Wainer/Thissen; Jungen.

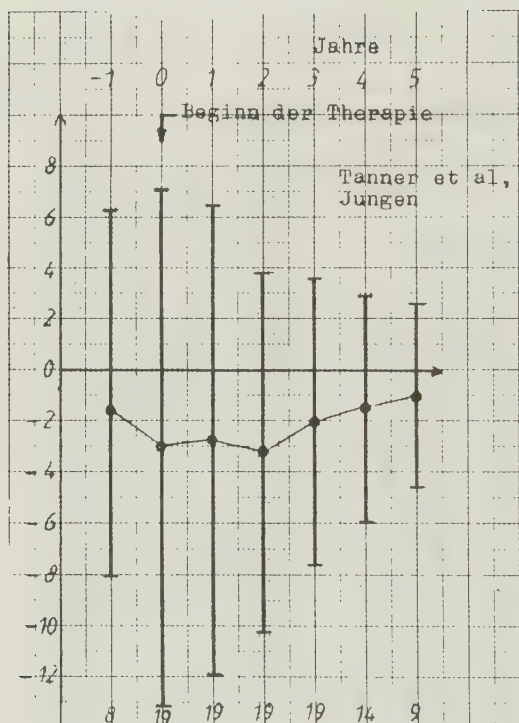


Bild 12: Abweichung der Endgrößenvorhersage von der Endgröße (Mittelwert $\pm$ St.A.), bezogen auf den Beginn der Therapie mit Wachstumshormon.
Methode Tanner et al. (1983); Jungen.

Der Verlauf der Endgrößenvorhersage bezogen auf den Beginn der Therapie mit WH (Jungen) ist bei allen drei Methoden uncharakteristisch. Die Schwankung der Mittelwerte bleibt von einem Jahr vor bis fünf Jahre nach Beginn der Therapie in einem Rahmen von maximal 2,2 cm.

Die nach Bayley/Pinneau berechneten Werte liegen -3,1 bis -1,4 cm unter der Endgröße (siehe Bild 10). Die Vorhersagen von Roche et al. bewegen sich von - 1 cm bis + 1,1 cm um die Endgröße (siehe Bild 11).

Die Werte von Tanner et al. bleiben - 3,2 cm bis - 1 cm unter der Endgröße (siehe Bild 12). Hier ist ein minimaler Anstieg (um 2,2 cm) festzustellen, allerdings erst ab dem 2. Jahr nach Beginn der Therapie.

Bei Mädchen ist bei den Methoden von Bayley/Pinneau und Roche et al. ebenso kein eindeutiger Verlauf festzustellen; die Schwankungen der Mittelwerte bleiben in einem Rahmen von 1,6 cm (siehe Bilder 13 und 14, S. 24).

Die Vorhersagen von Tanner et al. fallen von + 3,8 cm bei einem Jahr nach Beginn der Therapie auf - 1,2 cm bei fünf Jahren nach Beginn der Therapie ab, also um 5 cm (siehe Bild 15, S. 25).

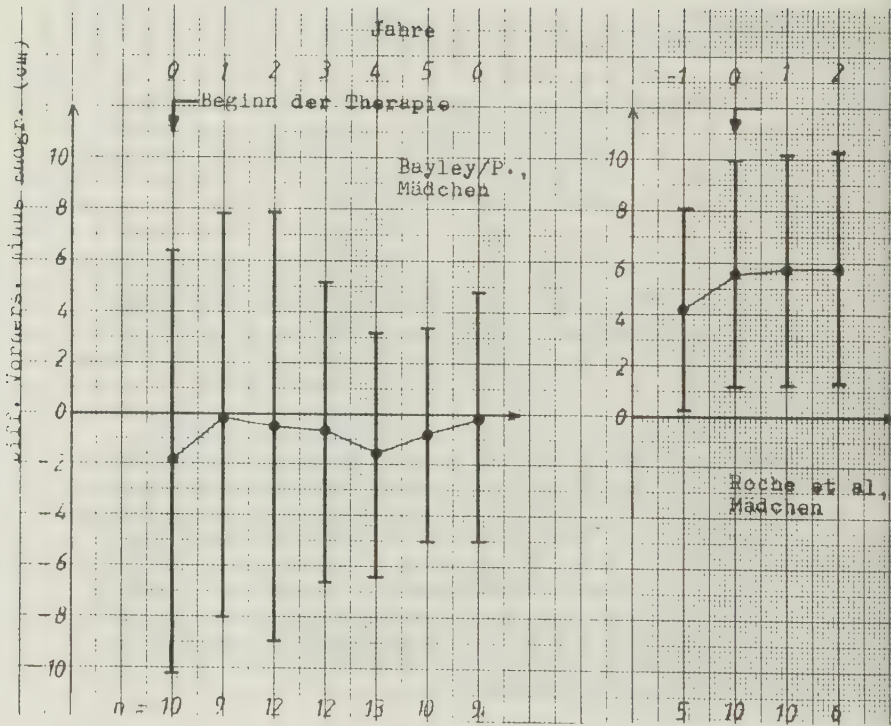


Bild 13, 14: Abweichung der Endgrößenvorhersage von der Endgröße (Mittelwert $\pm$ St.A.), bezogen auf den Beginn der Therapie mit Wachstumshormon.
Methode Bayley/Pinneau, Roche/Wainer/Thissen; Mädchen.

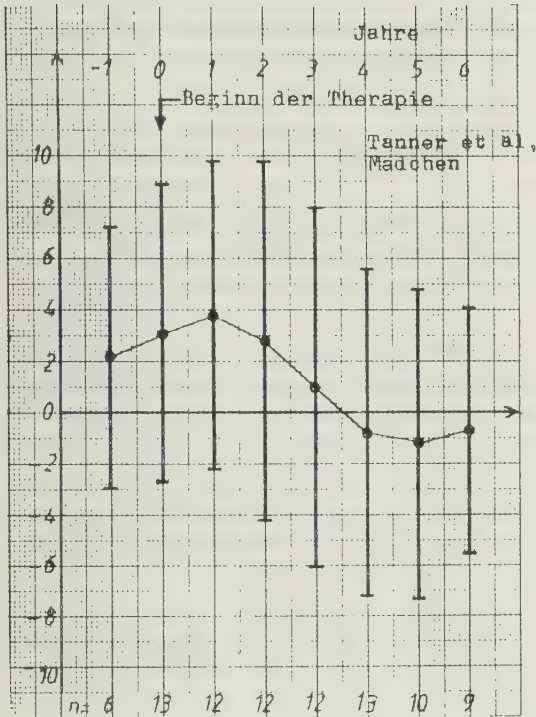


Bild 15: Abweichung der Endgrößenvorhersage von der Endgröße (Mittelwert $\pm$ St.A.), bezogen auf den Beginn der Therapie mit Wachstumshormon.
Methode Tanner et al. (1983); Mädchen.

DISKUSSION

Endgrößenvorhersage bei gesunden Kindern und bei Patienten mit verschiedenen pathologischen Zuständen. Vergleich mit der Anwendung bei Kindern mit Wachstumshormonmangel

Der Artikel von Zachmann et al. (14), an dem sich meine Arbeit orientierte, beschreibt die Anwendung der Endgrößenvorhersage bei gesunden Kindern und bei Kindern mit verschiedenen pathologischen Zuständen.

Zachmann et al. verwendeten die Methoden von Bayley/Pinneau (2), Roche/Wainer/Thissen (9), und die von Tanner et al., allerdings die 1975 veröffentlichte (10). Sie untersuchten 56 gesunde Kinder im Alter von 9 bis 14 Jahren, und Kinder mit familiärem Hochwuchs, idiopathischer Frühpubertät, Ullrich-Turner-Syndrom, und primordialem Kleinwuchs.

Sie ordneten die Abweichung der Vorhersage von der Endgröße nach dem chronologischen Alter an.

Bei gesunden Kindern kamen sie zu folgendem Ergebnis (siehe Bild 16, Jungen und Mädchen zusammen:

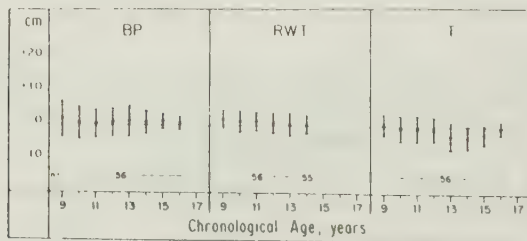


Fig. 1. Deviation of height predictions at various chronologic ages from adult height in normal subjects from the Zurich longitudinal growth study. BP = Bayley-Pinneau, RWI = Roche-Wainer-Thissen, T = Tanner

Bild 16: Die Ergebnisse von Zachmann et al. (14) bei gesunden Kindern. Abweichung der Endgrößenvorhersage von der Endgröße bei ansteigendem chronol. Alter.

Die Methoden von Bayley/Pinneau und von Roche et al. brachten ein leicht überhöhtes Ergebnis (bei Bayley/Pinneau zurückzuführen auf die Vorhersage bei Jungen, während bei Mädchen die Vorhersage eher zu niedrig war).

Die Vorhersagen von Tanner et al. waren sehr exakt bis 12 Jahre, danach unterschätzten sie die Endgröße ("dip" bei 13 bis 15 Jahren) bis -3,2 cm.

Die St.A. ging bei der Methode von Bayley/Pinneau bis maximal 5,3 cm, bei der Methode von Roche et al bis 3,5 cm, bei der Methode von Tanner et al. bis 3,9 cm.

Bei den Kindern mit Ullrich-Turner-Syndrom (6 Mädchen) sah das Ergebnis so aus (siehe Bild 17):

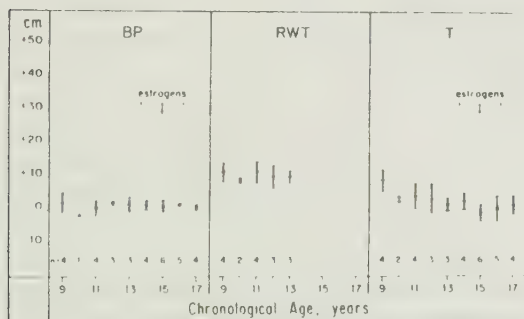


Fig. 4. Deviation of height predictions from adult height in patients with Turner syndrome

Bild 17: Die Ergebnisse von Zachmann et al. (14)

bei Patienten mit Ullrich-Turner-Syndrom. Abweichung der Endgrößenvorhersage von der Endgröße bei ansteigendem chronologischen Alter.

Die Methode von Bayley/P. brachte gute Ergebnisse, vergleichbar mit denen bei gesunden Kindern. Die Vorhersagen von Roche et al. überschätzten die Endgröße bis 11,5 cm.

Ebenso lagen die Werte von Tanner et al. bis zu einem Alter von 12 Jahren zu hoch (Maximum 8,7 cm bei 9 Jahren), später waren die Ergebnisse genauer.

Im Vergleich dazu ergab sich bei den Kindern mit WH-Mangel folgendes:

Bei Jungen war bis zu einem Alter von 10 Jahren die Streuung der Werte aller drei Methoden groß, die maximale Standardabweichung von Bayley/P. betrug knapp das Doppelte der von den gesunden Kindern, bei den Vorhersagen von Roche et al. und Tanner et al. lag sie noch darüber. Auch bei Mädchen ging die maximale St.A. bis zum doppelten Ausmaß.

Die Vorhersagen von Bayley/Pinneau lagen bei den Kindern mit WH-Mangel unter der Endgröße, anders als Zachmann et al. es bei ihren Patienten beschrieben hatten.

Die Werte von Roche et al. waren bei Mädchen zu hoch, ähnlich wie bei den Kindern mit Ullrich-Turner-Syndrom. Bei Jungen lagen sie bis 12 Jahre unter der Endgröße, danach wenig darüber.

Bei der Methode von Tanner et al. ergab sich ein Peak bei Jungen mit dem Maximum bei 14 Jahren; die Vorhersagen waren erst zu niedrig, dann überhöht und dann wieder zu niedrig.

Bei Mädchen war der Peak auf zwei Jahre früher verschoben.

Zachmann et al. erwähnen keine derartigen Tendenzen; die Vorhersagen lagen bei gesunden Kindern im Alter von 14 Jahren im Gegenteil zu niedrig ("dip" bei 13 bis 15 Jahren).

Ein ähnlicher Verlauf der Endgrößenvorhersagen findet sich bei Tanner et al. (11) bei einem Jungen mit Kleinwuchs und Wachstumsverzögerung (Bild 18, S. 30).

Auch hier sind die Vorhersage-Werte anfangs zu niedrig, steigen dann an, erreichen ihren Höhepunkt bei 14 Jahren, und sind dann wieder zu niedrig.

Als Ausblick auf andere pathologische Zustände als die in ihrer Arbeit untersuchten, schreiben Zachmann et al., man könne die Methoden von Roche et al. und Tanner et al. unter solchen Bedingungen nicht generell ablehnen. Sie meinen, bei Zuständen, die erfolgreich therapiert werden könnten (wie primäre Schilddrüsenunterfunktionen und Hypopituitarismus) seien diese Methoden exakter.

Nach meinen Ergebnissen ist auch bei Patienten mit WH-Mangel unter entsprechender Therapie die Methode von Tanner et al. nur mit Einschränkungen anwendbar. Die Vorhersagen von Bayley/Pinneau sind zwar etwas zu niedrig; sie haben aber zumindest bei Jungen einen ruhigeren Verlauf und sind damit besser kalkulierbar.

In ihrer Arbeit über Östrogentherapie hochwüchsiger Mädchen vergleichen G. John und G. Schellong (4) ebenfalls die Methoden von Bayley/Pinneau und von Tanner et al. (1975) (10).

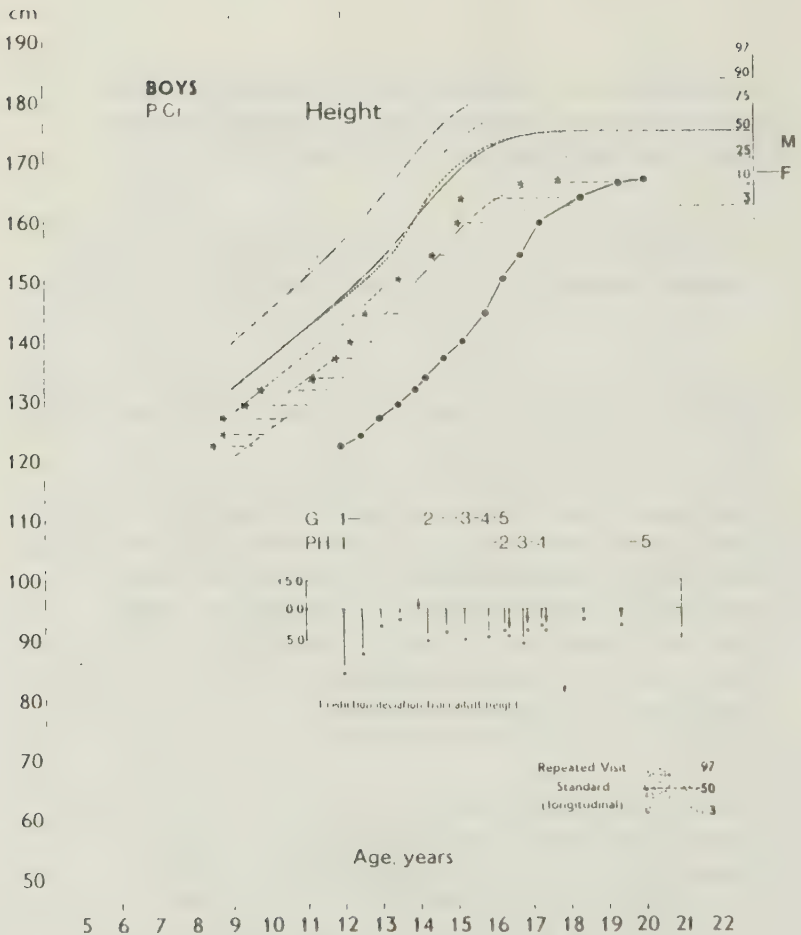


Fig. 4. Growth curve and height prediction of a boy with short stature and growth delay.

Bild 18: Wachstumskurve von einem Jungen mit Kleinwuchs und Wachstumsverzögerung bei Tanner et al. (11). Eingetragen sind das Knochenalter (*) und die Abweichung der Vorhersage von der Endgröße (in der Abbildung: "prediction deviation from adult height"). (Verwendet worden sind die Tabellen von 1975; die Werte mit Pfeil sind Knochenalter - gestützt, die anderen stützen sich aufs CA.)

Sie empfehlen die Methode von Bayley/Pinneau, da sich mit der aufwendigeren Methode von Tanner et al. auch keine genaueren Wachstumsprognosen ergeben hätten.

Joss et al. (5) untersuchten 18 Patienten mit WH-Mangel. Sie schreiben, daß die Methode Bayley/Pinneau (2), angewandt bei Beginn der Therapie, eher als die von Tanner et al. (1975) (10) die Länge wiedergibt, die mit Behandlung erreicht wird.

Zu einem anderen Ergebnis als die beiden genannten Autoren kommen Leheup et al. (7) in ihrer Arbeit über Vorhersagemethoden bei Patienten mit WH-Mangel.

Mit einem Computerprogramm verglichen sie die Werte verschiedener Methoden, darunter die von Bayley/Pinneau (2) und die von Tanner et al. von 1975 (10) und von 1983 (12).

Die Endgröße wurde zu Beginn der Therapie und ein Jahr danach errechnet. Am besten mit der Endgröße korrelierte die Methode von Tanner et al. von 1983, ein Jahr nach Beginn der Therapie, allerdings nur bei isoliertem WH-Mangel.

Der Verlauf der Endgrößenvorhersagen unter der Therapie mit Wachstumshormon

Den Verlauf der Endgrößenvorhersagen unter der Therapie mit WH beurteilten Joss et al. (5) in ihrer Untersuchung bei 18 Patienten mit WH-Mangel.

Die longitudinale Berechnung der Endgrößenvorhersage, so schreiben sie, sei eine Möglichkeit, den Effekt der Therapie auf Wachstum und Skelettreifung abzuschätzen.

Sie verwendeten vier Methoden, die von Bayley/Pinneau (2), die von Roche/Wainer/Thissen (9), und die von Tanner et al. von 1975 (10), einerseits mit den Tabellen, die sich aufs chronologische Alter stützen ("CA-based"), andererseits mit jenen, die sich aufs Knochenalter stützen ("BA-based").

Alle 18 Patienten von Joss et al. hatten einen idiopathischen WH-Mangel, 13 davon - 11 Jungen und 2 Mädchen - einen totalen, bei der Mehrzahl fehlten auch andere Hormone.

In der folgenden Tabelle werden die Daten der Patienten von Joss et al. denen meiner Untersuchung gegenübergestellt. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung.

Die Ausgangsdaten beider Arbeiten sind recht ähnlich, der SDS bei Beginn der Therapie war bei den Kindern von Joss et al. um 1,5 negativer.

	Joss et al	eigene Werte
Beginn der Therapie mit WH: (chronol. Alter)	12,2 $\pm$ 3,3	12,7 $\pm$ 3,7
Dauer der Therapie mit WH:	6,2 $\pm$ 2,4	5,6 $\pm$ 2,9
Knochenalter nach Tanner et al. (1975) bei Beginn der Therapie:	7,7 $\pm$ 3,1	
also mittlere Retardierung gegenüber dem chronol. Alter	4,5	4,0 $\pm$ 2,4
SDS bezogen aufs CA, bei Beginn der Therapie:	- 5,8 $\pm$ 1,7	- 4,3 $\pm$ 1,3
erreichte Endgröße, Jungen:	161,3	164
erreichte Endgröße, Mädchen:	151,0	153

Bei der Auswertung der Endgrößenvorhersagen von 10 Jungen mit kombiniertem WH-Mangel kamen Joss et al zu folgendem Ergebnis (Mittelwert $\pm$ St.A., in cm):

Endgröße:	161,6 $\pm$ 4,7
Vorhersagen bei Beginn der Therapie mit WH:	
Bayley/Pinneau:	157,5 $\pm$ 10,5
Roche/W/T:	156,3 $\pm$ 6,2
Tanner, CA based:	149,2 $\pm$ 6,9
Tanner, BA based:	132,6 $\pm$ 15,6

Die Abweichung der Vorhersage von der Endgröße lag bei Beginn der Therapie also im Mittel bei (daneben wieder die eigenen Ergebnisse):

	Joss et al.	eigene Werte
Bayley / Pinneau	- 4,1	- 2,7
Roche / W / T	- 5,3	- 0,4
Tanner, CA based	-12,4	- 3
	(Tabellen von 1975)	(Tabellen von 1983)
Tanner, BA based	-29	-16,8
	(Tabellen von 1975)	

Die Werte von Bayley/Pinneau lagen bei beiden Untersuchungen einige Zentimeter unter der Endgröße; die Vorhersagen von Roche et al. hielten sich bei meinen Ergebnissen mehr in der Mitte.

Die Werte von Tanner et al. lagen bei Joss et al. erheblich unter der Endgröße, mit den CA gestützten Tabellen (1975) um 12,4 cm, mit den BA gestützten (1975) um 29 cm. Im Gegensatz dazu blieb der CA gestützte Wert in meiner Untersuchung mit den Tabellen von 1983 nur wenige Zentimeter unter der Endgröße. Der BA gestützte Wert (Tabellen von 1975) lag etwa halb so weit darunter wie der bei Joss et al. genannte.

Mit linearer Extrapolation errechneten Joss et al. die Länge, die ohne Therapie erreicht worden wäre. Sie betrug im Mittel $133,2 \pm 16,5$ cm. Diesem Wert kam die Knochenalter-gestützte Vorhersage von Tanner am nächsten ($132,6 \pm 15,6$).

Den Verlauf der Knochenalter-gestützten Vorhersage von Tanner unter der Therapie stellten Joss et al. in einem Diagramm dar (siehe Bild 19). Eingetragen ist die Veränderung der Vorhersage, bezogen auf den Wert bei Beginn der Therapie (Mittelwert $\pm$ St.A.):

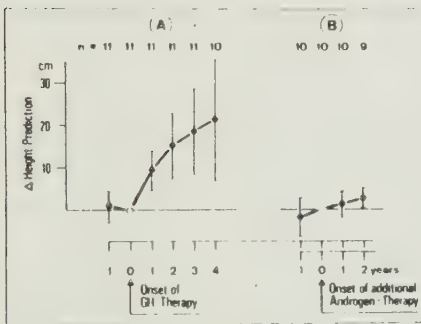


Fig. 2 Increase in final height prediction (Tanner method based on bone age) over the pretreatment value under human growth hormone and additional androgen therapy, mean $\pm$ S.D. Same patients as in Figure 1

Bild 19: Joss et al (5):

Anstieg der Endgrößenvorhersage (Methode Tanner et al. 1975, gestützt aufs Knochenalter) über den Wert bei Beginn der Therapie unter Wachstumshormon und zusätzlicher Androgentherapie, bei 11 Jungen mit totalem WH-Mangel. Mittelwert $\pm$ St.A.

Unter der Therapie mit WH (Figur A) kommt es innerhalb von vier Jahren zu einem Anstieg der Vorhersage um 20 cm.

Bei meiner Untersuchung ergaben sich, ebenfalls mit den BA-gestützten Tabellen von Tanner et al (1975), folgende Werte (siehe Bild 20):

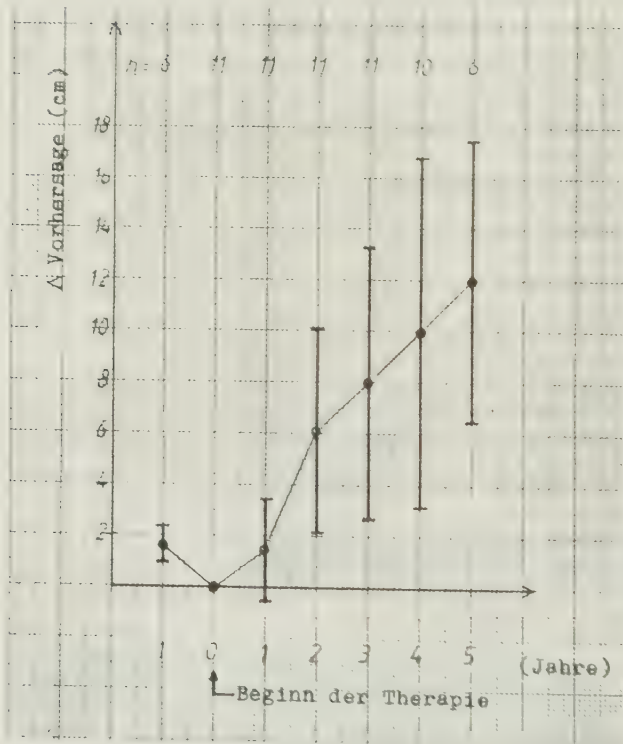


Bild 20: Eigene Werte: Anstieg der Endgrößenvorhersage (Methode Tanner et al., 1975, Knochenalter-gestützt) über den Wert bei Beginn der Therapie unter Wachstumshormon, bei 11 Jungen mit totalem WH-Mangel.

Innerhalb von vier Jahren kommt es zu einem Anstieg der Vorhersage um 10 cm.

Aus der Übereinstimmung mit der Höhe der Vorhersage zu Beginn der Therapie mit dem extrapolierten Wert und den deutlichen Anstieg unter der Therapie schließen Joss et al., daß die Knochenalter-gestützte Methode von Tanner et al. (1975) (10) am besten geeignet sei, den Effekt der Therapie aufs Wachstum abzuschätzen.

In meiner Untersuchung war die Abweichung der Vorhersage von der Endgröße zu Beginn der Therapie und der Anstieg unter der Behandlung nicht so ausgeprägt, aber mit dieser Methode ähnlich wie bei Joss et al.

Anders verhielten sich die Werte, die mit den CA-gestützten Tabellen von Tanner et al. von 1983 errechnet wurden (12). (In diesem Artikel verzichteten Tanner et al. auf zusätzliche Knochenalter-gestützte Tabellen.)

Zu Beginn der Therapie lag die Vorhersage nur 3 cm unter der Endgröße (siehe Bild 12). Sie stieg unter der Behandlung nur minimal an (innerhalb von vier Jahren um 1,5 cm). Ein Abschätzen des Therapieerfolges wäre mit dieser Methode also nicht möglich.

Auch die beiden anderen Vorhersagemethoden boten keinen charakteristischen Verlauf. Es scheint so, als zeigten die Kurven, bezogen auf das Beginn der Therapie, nur ein verschwommenes Bild der Werte bezogen aufs CA:

Die Vorhersagen mit der Methode Bayle's, Puzos's, liegen ebenso unter der Endgröße, aber nicht so weit. Die Wer-

te errechnet nach Roche et al. für Mädchen lagen ebenso darüber, aber nicht so ausgeprägt. Die St.A. bei der Methode Bayley/Pinneau für Mädchen nahm ebenso im Verlauf ab, aber nicht so deutlich.

Die Werte der Methode Tanner et al. für Mädchen fielen von einem Jahr bis fünf Jahre nach Beginn der Therapie um 5 cm ab. Derselbe Abfall, um 7 cm, findet sich in der CA-Kurve, als absteigender Schenkel eines Peaks mit Maximum bei 12 Lebensjahren. Der Beginn der Therapie lag bei Mädchen in engen Grenzen bei 11,3 Jahren (St.A. $\pm$ 2,2; bei Jungen $\pm$ 3,7).

Der Zeitpunkt "1 Jahr nach Beginn der Therapie" fällt auf etwa 12 Jahre. Der Abfall der Werte danach ist also nicht vom Beginn der Therapie abhängig, sondern kann als Ausdruck der chronologischen Systematik gewertet werden.

Die Autoren Tanner et al. schreiben in ihrem Artikel von 1983 (12):

"Bei Wachstumshormonmangel können wir mit ziemlicher Sicherheit sagen - ob die Methode, wenn man sie bei Diagnosestellung anwendet, nun genau die Endgröße vorhersagt, die ohne Therapie erreicht worden wäre oder ob sie das nicht tut -, daß die Vorhersage jedenfalls mit dem Fortschreiten der Therapie ansteigt und in der Tat ein guter Maßstab zur Beurteilung ihres Erfolgs oder Mißerfolgs ist." (12, Seite 775)⁺

⁺) (12, S. 775): "In growth hormone deficiency, wie have enough experience to say with confidence that

In meinen Ergebnissen stiegen die Vorhersagen mit der Methode von Tanner et al. (1983) zwar mit dem chronologischen Alter bis 14 Jahre (Jungen) stark an, nicht jedoch im Verlauf der Therapie mit Wachstumshormon.

Fortsetzung Fußnote +), S. 38:

- whether or not the equation applied at diagnosis predicts accurately final height in the absence of treatment - certainly the prediction increases as treatment progresses and indeed is a good guide to its success or failure."

SCHLUSSFOLGERUNG

Bei der Anwendung der Endgrößenvorhersage bei Kindern mit Wachstumshormonmangel muß mit größeren Abweichungen als bei gesunden Kindern gerechnet werden.

Ein charakteristischer Verlauf der Vorhersagen unter der Therapie mit Wachstumshormon ergab sich, abgesehen von den Knochenalter-gestützten Werten der Methode von Tanner et al. (1975) (10), in dieser Arbeit nicht.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 38 Kindern mit Wachstumshormonmangel unter der Therapie mit Wachstumshormon wurde mit den Methoden von Bayley/Pinneau (2), Roche/Wainer/Thissen (9) und Tanner et al. (1983) (12) die Endgröße abgeschätzt.

Die Abweichungen der Vorhersagen von der Endgröße wurden bestimmt und die Mittelwerte errechnet, einerseits bezogen auf das chronologische Alter, andererseits bezogen auf den Beginn der Therapie mit Wachstumshormonen.

Bezogen auf das chronologische Alter ergab sich bei den Kindern mit Wachstumshormonmangel im Vergleich zu den gesunden Kindern der Untersuchung von Zachmann et al. (14) eine im Maximum etwa doppelte bis dreifache Streubreite der Werte, bei Jungen besonders bis zum Alter von 10 Jahren.

Die Vorhersagen mit der Methode von Bayley/Pinneau lagen fast ausschließlich unter der Endgröße; bei Jungen ab 10 Jahren zwischen -1 und -5 cm.

Die Vorhersagen von Roche/Wainer/Thissen lagen bei Mädchen bis 7 cm über der Endgröße.

Die Vorhersagen von Tanner et al. zeigten einen Peak bei 14 Jahren (Jungen) und 12 Jahren (Mädchen). Die Werte lagen bei Jungen bis 11 Jahre um -6 cm unter der Endgröße, stiegen dann an bis auf +5 cm bei 14 Jahren, und fielen wieder ab bis auf -8 cm bei 19 Jahren.

Die Methode Bayley/Pinneau erschien, zumindest bei Jungen ab 10 Jahren, im Verlauf eher kalkulierbar als die anderen Methoden und damit zuverlässiger.

Unter der Therapie mit Wachstumshormon stiegen die Werte errechnet mit der Knochenalter-gestützten Methode von Tanner et al. (1975) ähnlich wie bei den Ergebnissen von Joss et al. (5) an.

Alle anderen Vorhersagemethoden, auch die von Tanner et al. mit den Tabellen von 1983, boten keinen charakteristischen Verlauf. Die Spannweite der Mittelwerte blieb von einem Jahr vor bis fünf Jahre nach Beginn der Therapie in einem Rahmen von 2 cm.

Einzig die Vorhersage von Tanner et al (1983) bei Mädchen fiel von einem Jahr vor bis fünf Jahre nach Beginn der Therapie um 5 cm ab. Dies erwies sich jedoch als Folge einer Überlagerung mit der chronologischen Systematik (absteigender Schenkel eines Peaks mit Maximum bei 12 Lebensjahren).

LITERATURVERZEICHNIS

1. BAYLEY, N.: Tables for predicting adult height from skeletal age and present height.
J. Pediatr. 28: 49 (1946).
2. BAYLEY, N. and PINNEAU, S.R.: Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with Greulich-Pyle hand standards.
J. Pediatr. 40: 423 (1952).
3. GREULICH, W.W. and PYLE, S.J.: Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, Ed. 2.
Stanford University Press, Stanford 1959.
4. JOHN, G. und SCHELLONG, G.: Östrogentherapie hochwüchsiger Mädchen.
Monatsschr. Kinderheilk. 128: 545-550 (1980).
5. JOSS, E., ZUPPINGER, K., SCHWARZ, H.P. and ROTEN, H.: Final height of patients with pituitary growth failure and changes in growth variables after long term hormonal therapy.
Pediatr. Res. 17: 676-679 (1983).
6. KEMPERDICK, H.F.: Skelettalterbestimmung bei Kindern mit normalem und abweichendem Wachstumsverlauf.
Fortschr. Med. 99: 152 (1981).
7. LEHEUP, B., PALANDRI, Y. and PIERSON, M.:
Final height of patients with idiopathic

- pituitary growth failure. Correlation with 5 adult height prediction methods at the onset and after one year of treatment. *Pediatr. Res.* 19: 607 (1985).
8. MAASER, R. und HÖVELS, O.: Wachstumskurven. In: "Wachstum", Atlas. Ed. R. Bergmann, K. Bergmann, F. Kollmann. Papillon-Verlag, 1977.
 9. ROCHE, A.F., WAINER, H. and THISSEN, D.: Predicting adult stature for individuals. *Monographs in Pediatrics*. Vol. 3. S. Karger, Basel 1975.
 10. TANNER, J.M., WHITEHOUSE, R.H., MARSHALL, W.A., HEALY, M.J.R. and GOLDSTEIN, H.: Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height. Academic Press, London 1975.
 11. TANNER, J.M., WHITEHOUSE, R.H., MARSHALL, W.A. and CARTER, B.S.: Prediction of adult height from height, bone age, and occurrence of menarche, at ages 4 to 16, with allowance for midparent height. *Arch. Dis. Child* 50: 14 (1975).
 12. TANNER, J.M., LANDT, K.W., CAMERON, N., CARTER, B.S. and PATEL, J.: Prediction of adult height from height and bone age in childhood. *Arch. Dis. Child.* 58: 767-776 (1983).

13. TODD, T.W.: Atlas of skeletal maturation (hand).
the C.V. Mosby Co., St. Louis (1937).
14. ZACHMANN, M., SOBRADILLO, B., FRANK, M., FRISCH,
H. and PRADER, A.: Bayley-Pinneau, Roche-
Wainer-Thissen, and Tanner height predictions
in normal children and in patients with
various pathologic conditions.
J. Pediatr. 93: 749 (1978).

L E B E N S L A U F

Fritz Wahl

Geboren am 22.3.1955 in Hämelerwald (Kreis Hannover, Niedersachsen), als Sohn von Herta und Richard Wahl, der Lehrer am Gymnasium ist.

Aufgewachsen in 8450 Amberg.

Dort 4 Jahre Volksschule, von 1961 bis 1965. Übertritt ins Max-Reger-Gymnasium Amberg, nach 9 Jahren (1974) Abitur.

2 Semester Chemie an der Universität Erlangen.

Ende 1975 Einberufung zum Zivildienst, beim Roten Kreuz Starnberg.

Im Sommer 1977 Aufnahme des Medizinstudiums an der Universität München.

3. Staatsexamen am 22.11.1984,

Approbation am 2.1.1985 erhalten.

Ledig.

